

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-139959

(43)公開日 平成5年(1993)6月8日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 9/48

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

E 7329-4C

審査請求 未請求 請求項の数4(全 3 頁)

(21)出願番号 特願平3-332933

(22)出願日 平成3年(1991)11月22日

(71)出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72)発明者 加藤 義輝

埼玉県本庄市緑2丁目15-1

(72)発明者 河村 政男

埼玉県本庄市下野堂67-13

(72)発明者 小山 典利

埼玉県本庄市見福1-6-21

(72)発明者 大沢 重光

埼玉県本庄市見福1-10-12

(54)【発明の名称】 水溶性薬物を含有した軟カプセル剤

(57)【要約】

【目的】水溶性薬物を安定に含有しかつ製造容易な軟カプセル剤を提供する。

【構成】水溶性薬物を含有した微粒子を油状物質に混合したものを内容物とする軟カプセル。水溶性薬物を含有した微粒子とは、通常の方法により製造されるマイクロカプセル、ゼラチンビーズまたは水溶性薬物を吸着もしくは包含した粉体を意味する。水溶性薬物としては、ビタミン剤、風邪薬用薬、鼻炎用薬などを用いることができる。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】軟カプセル剤において、水溶性薬物を含有した微粒子を油状物質に混合したものを内容物とする軟カプセル剤。

【請求項2】水溶性薬物を含有した微粒子が、マイクロカプセル、マイクロスフィアまたは水溶性薬物を吸着もしくは包含した粉体である請求項1記載の軟カプセル剤。

【請求項3】水溶性薬物が、ビタミンB<sub>12</sub>類、ビタミンB<sub>6</sub>類、ビタミンB<sub>12</sub>類、パントテン酸類、ニコチン酸類、リボフラビン類、アスコルビン酸類である請求項1または2記載の軟カプセル剤。

【請求項4】水溶性薬物が、風邪薬用薬、鼻炎用薬である請求項1または2記載の軟カプセル剤。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【産業上の利用分野】本発明は、水溶性物質を含有した軟カプセル剤に関する。

**【0002】**

【従来の技術】軟カプセル剤は、油性の液状または半固体状の薬物や、油性溶媒に溶解した薬物の製剤化に適した剤形である。従来、水溶性薬物を含有した軟カプセル剤を製造するには、水溶性薬物を油状物質に懸濁させるか、皮膜中に溶解させる方法がとられていた。

**【0003】**

【発明が解決しようとする課題】固体の水溶性薬物を油状物質に懸濁させる方法は、内容物の粘度が高くなり軟カプセルに充填できなくなる恐れがある。また、水溶性薬物を皮膜中に含有する方法は、薬物の安定性低下、皮膜の崩壊延長、シール時の接着性不良等の不都合な問題を起こすことが考えられる。本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、次に示す手段により課題を解決できることを見だし本発明を完成した。

**【0004】**

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は軟カプセル剤において、水溶性薬物を含有した微粒子を油状物質に混合したものを内容物とする軟カプセル剤である。更に詳しくは、水溶性薬物を含有した微粒子を通常の軟カプセル内容物、すなわち油状薬物、薬物を溶解した油性溶媒もしくは薬物を懸濁した油性溶媒に混合したものを内容物とする軟カプセル剤である。本発明において、水溶性薬物を含有した微粒子とは、水溶性薬物またはその水溶液を含有したマイクロカプセル、マイクロスフィアまたは水溶性薬物を吸着もしくは包含した粉体を意味する。

【0005】本発明におけるマイクロカプセルまたはマイクロスフィアとは、通常の方法により製されるマイクロカプセルまたはマイクロスフィア（その製造方法は特開昭62-120178、62-120179などに開示されている。）の他に、ゼラチンビーズや寒天ビーズ

等も意味する。ゼラチンビーズまたは寒天ビーズとは、内容物に固体、液体もしくは半固体状の物質を含むゼラチン膜または寒天膜でできた微小な球形物質、または、薬物等の固体を含有したゼラチンまたは寒天でできた微小な球形物質である。その大きさは通常0.05～2mmであるが、本発明においては特に限定する必要はなく、目的に応じて適宜適当な大きさのビーズを選択することができる。

【0006】これらのビーズ中には薬物を30%まで含有できるが、用いる薬物等の性質や使用目的により含有量は適宜選択できる。また、ビーズ中に1種または2種以上の薬物を含有しても良いし、異なった薬物を含有したビーズを適宜組み合わせ用いても良い。ゼラチンビーズまたは寒天ビーズの製造は公知の方法を用いることができる。すなわち、特開昭51-8875号公報などの方法により製造することができる。

【0007】水溶性薬物を吸着した粉体とは、固体状の水溶性薬物をそのまましくは水等の溶媒に溶解し結晶セルロース、部分α化デンプン、無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等の粉体に吸着したものを意味する。これらの粉体は通常用いられる手段により、必要に応じてポリビニルピロリドンなどの結合剤を加え造粒することもできる。また、水溶性薬物とセルロースなどに、水やエタノールなどの溶媒、必要ならポリビニルピロリドンなどの結合剤を加えて混練し、乾燥、整粒して、いわゆるマトリックスタイプの粉体として得ることもできる。これら粉体の大きさは、通常0.05～2mmであるが、本発明においては特に限定する必要はなく、目的に応じて適宜適当な大きさの粉体を選択することができる。粉体には、1種または2種以上の薬物を吸着もしくは包含させることができる。また、異なった薬物を吸着もしくは包含した粉体を適宜組み合わせ用いることもできる。

【0008】水溶性薬物を吸着した粉体を製造するには、通常用いられる方法を用いることができる。例えば、結晶セルロースを攪拌しながら水溶性薬物を溶解した溶液を滴下し、十分に混合する。加温乾燥後得られた粉体を粉碎し、篩過して粒度のそろった粉体とすることができる。

【0009】本発明で用いられる水溶性薬物とは、塩酸チアミン、硝酸チアミン、硝酸ビスチアミン、塩酸ジセチアミンなどのビタミンB<sub>1</sub>類、塩酸ピリドキシン、リン酸ピリドキサル等のビタミンB<sub>6</sub>類、塩酸ヒドロキシコバラミン、酢酸ヒドロキシコバラミン、シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン等のビタミンB<sub>12</sub>類、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなどのアスコルビン酸類、パンテノール、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム等のパントテン酸類、ニコチン酸、ニコチン酸アミド等のニコチン酸類、リボフラビン、リン酸リボフラビンナトリウム、酢酸リボフラビン

等のリボフラビン類などが挙げられる。

【0010】また、本発明における風邪薬用薬、鼻炎用薬とは医薬品製造指針に記載されている風邪薬用薬、鼻炎用薬を意味し、具体的な例としては、アセトアミノフェン、エテンザミド、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸メチルエフェドリン、臭化水素酸デキストロメトर्फファン、塩酸フェニルプロパノールアミン、リン酸コデイン、塩酸ノスカピン、塩酸メチルエフェドリンなどが挙げられるが特に限定する必要はない。さらに、塩化リゾチム等の酵素薬剤等も本願発明に含まれる。

【0011】本発明にかかる軟カプセルの製造方法の一例を示せば次のようである。すなわち、ビタミンB<sub>2</sub>を水に溶解し、部分 $\alpha$ 化デンプンに吸着造粒する。十分に乾燥後、粉碎、篩過して粒度のそろったビタミンB<sub>2</sub>を吸着した部分 $\alpha$ 化デンプンを得ることができる。これをd l- $\alpha$ -トコフェロールと綿実油の混合溶媒に添加し、十分に攪拌して均一な懸濁液を得ることができる。この懸濁液を通常の方法によりロータリ-式自動充填機により充填して軟カプセル剤とすることができる。

【0012】

【作用】本発明による軟カプセルは、内容物中に油状の液体もしくは半固体状の物質と水溶性薬物を含有した微粒子が混合しているが、水溶性薬物は微粒子中に固定されているために、皮膜へ移行することがない。このた

め、皮膜との相互作用を起こさず外観変化のない商品性の高い軟カプセル剤を製造することができる。

【0013】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0014】実施例1

ビタミンB<sub>12</sub>0.5%を精製水に溶解した液を部分 $\alpha$ 化デンプン99.5%に攪拌しながら添加し、吸着造粒する。十分に乾燥後、粉碎し、ビタミンB<sub>12</sub>を吸着した部分 $\alpha$ 化デンプンを得た。このビタミンB<sub>12</sub>吸着部分 $\alpha$ 化デンプン粒6%、d l- $\alpha$ -トコフェロール50%、軽質無水ケイ酸4%、綿実サラダ油40%を加温しながら混合し軟カプセルの内溶液とした。また、エチルパラベン0.2%、プロピルパラベン0.06%、ソルビトール液(70%)14%に精製水適量を加え溶解後、ゼラチン60%を加え加温溶解後、皮膜液とした。これらを用いて、ロータリ-式自動充填機により軟カプセル剤とし、30℃(湿度20%)で24時間乾燥した。

【0015】実施例2

塩酸チアミン10%、塩酸ピリドキシン20%、ヒドロキシコバラミン0.05%を含むゼラチンビーズを15%、d l- $\alpha$ -トコフェロール38.5%、軽質無水ケイ酸3%、綿実サラダ油43.5%を加温しながら混合し軟カプセルの内溶液とした。実施例1と同じ皮膜を用いて実施例1と同様にして軟カプセル剤を得た。